



Особенности спектра и амплификации устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Республике Карелия

Ю. М. МАРКЕЛОВ, Е. Н. БЕЛЯЕВА, Т. В. СУНЧАЛИНА

Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, РФ

ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Республики Карелия, г. Петрозаводск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить частоту устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Республике Карелия, охарактеризовать случаи амплификации лекарственной устойчивости МБТ в процессе химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Исследованы культуры МБТ от 1 137 пациентов с туберкулезом, получавших ХТ с 2016 по 2021 г., среди них 634 (55,8%) пациента, выделявших МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Среди культур МБТ с МЛУ отмечалась высокая частота МБТ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) 42,3% (268/634), в том числе среди впервые выявленных больных. Это оказывало негативное влияние на эффективность ХТ пациентов. Наиболее часто амплификация лекарственной устойчивости МБТ отмечалась при ХТ пациентов по IV стандартному режиму – 37/49 (75,5%) случаев. Чаще – 31/49 (63,3%) – формирование дальнейшей лекарственной устойчивости МБТ происходило в случаях, когда уже была устойчивость МБТ к 3 противотуберкулезным препаратам и более. Наиболее часто амплификация отмечалась к аминогликозидам (Km, Am) и гликопептиду (Cm) (71,6% случаев). Высокой частоте амплификации лекарственной устойчивости у МБТ с МЛУ до уровня ШЛУ способствовало отсутствие использования быстрых молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости к фторхинолонам и аминогликозидам.

Ключевые слова: множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, амплификация лекарственной устойчивости

Для цитирования: Маркелов Ю. М., Беляева Е. Н., Сунчалина Т. В. Особенности спектра и амплификации устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Республике Карелия // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 21-26. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-21-26>

Specific Profiles and Amplification of Resistance to Anti-tuberculosis Drugs in Tuberculosis Patients in the Republic of Karelia

YU. M. MARKELOV, E. N. BELYAEVA, T. V. SUNCHALINA

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Republican TB Dispensary, the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the frequency of resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) to the most effective anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients in the Republic of Karelia, to characterize cases of amplification of MTB drug resistance during chemotherapy (CT).

Subjects and Methods. MTB cultures of 1,137 tuberculosis patients were studied, the patients received chemotherapy from 2016 to 2021, among them 634 (55.8%) had multiple drug resistance (MDR). Among MTB cultures with MDR, there was a high frequency of MTB with extensive drug resistance (XDR) – 42.3% (268/634) including new cases. It provided a negative impact on the chemotherapy efficacy. Most often, amplification of MTB drug resistance was observed in patients treated as per regimen IV – 37/49 (75.5%) cases. MTB drug resistance amplified more often in the cases who were already resistant to 3 and more anti-tuberculosis drugs, 31/49 (63.3%). Most often, amplification was noted in aminoglycosides (Km, Am) and glycopeptide (Cm), (71.6% of cases). The high frequency of MTB drug resistance amplification from MDR up to XDR was due to the lack of rapid molecular genetic methods to test drug susceptibility to fluoroquinolones and aminoglycosides.

Key words: multiple and extensive drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, amplification of drug resistance

For citations: Markelov Yu. M., Belyaeva E. N., Sunchalina T. V. Specific profiles and amplification of resistance to anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients in the Republic of Karelia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 9, P. 21-26 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-21-26>

Для корреспонденции:

Маркелов Юрий Михайлович
E-mail: markelovi@sampo.ru

Correspondence:

Yury M. Markelov
Email: markelovi@sampo.ru

Распространение туберкулеза с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой (ШЛУ-ТБ) лекарственной устойчивостью (ЛУ) значительно снижает

эффективность противотуберкулезных мероприятий, многократно увеличивая затраты бюджета на лечение больных туберкулезом и является ба-

рьером к достижению обозначенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) целевых показателей «ликвидировать туберкулез к 2035 г.». Несмотря на то что в течение последних лет в Республике Карелия (РК) наблюдались уменьшение распространённости МЛУ-ТБ (рис.), повышение эффективности химиотерапии (ХТ), снижение количества отрывов от лечения больных с МЛУ-ТБ, все-таки эффективность ХТ МЛУ-ТБ в РК остается низкой. Так, показатели эффективности ХТ среди больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ составили 48,5%, что на 13,5% ниже показателя по РФ (56,1%) [5]. Одной из причин низкой эффективности является высокая частота ШЛУ среди больных МЛУ-ТБ. Существенный вклад в формирование и последующее распространение ШЛУ-ТБ вносит амплификация ЛУ в процессе ХТ туберкулеза, возникающая в результате назначения неадекватной ХТ при поздней диагностике ЛУ, а также частых перерывов в лечении [1, 6-8]. При лечении туберкулеза схемой препаратов, не перекрывающих ЛУ штамма (МБТ) туберкулеза, происходит быстрое уничтожение только лекарственно-чувствительных МБТ, популяция же ЛУ МБТ продолжает увеличиваться.

Добавление нового препарата к неэффективной схеме вызывает селекцию МБТ с формированием устойчивости и к добавленному препарату.

Цель исследования: определить частоту устойчивости МБТ к наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам (ПТП) у больных туберкулезом в РК, охарактеризовать случаи амплификации лекарственной устойчивости МБТ в процессе ХТ.

Материал и методы

Всего с 2016 по 2021 г. исследованы культуры МБТ от 1 137 больных туберкулезом легких (ТБЛ). Из них 537 пациентов – это впервые выявленные больные; 112 – больные с рецидивом ТБЛ; 488 – больные с разными сроками лечения ТБЛ (табл. 1). Были проанализированы результаты

бактериологического мониторинга ЛУ МБТ по данным лаборатории Республиканского противотуберкулезного диспансера Республики Карелия (ГБУЗ «РПТД») с 2016 по 2021 г. Культуральные методы исследования в бактериологической лаборатории ГБУЗ «РПТД» проводились в системе Bactec MGIT 960. Бактериовыделение, по результатам культуральной диагностики за 2016-2021 гг., среди впервые выявленных больных ТБЛ в РК составило от 73,8 до 79,6% (по РФ 52,5-52,1%), при охвате тестами на ЛУ МБТ в среднем 96% (по РФ 93-95%) [5]. Постановка тестов на ЛУ проводилась на жидких и плотных средах методом абсолютных концентраций. По данным Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований, совпадения при тестировании лекарственной устойчивости МБТ в бактериологической лаборатории ГБУЗ «РПТД» составили: к изониазиду (H) – 96,2%, рифампицину (R) – 96,6%, этамбутолу (E) – 86,6%, капреомицину (Cm) – 94,4%, канамицину (K) – 95%, офлоксацину (OfI) – 95,5%. Изучена частота ЛУ к H; частота МЛУ, ШЛУ, а также пре-ШЛУ (сочетание МЛУ и устойчивости к Km/Am Cm) и пре-ШЛУ (сочетание МЛУ и устойчивости к фторхинолонам – Fq). Проведен анализ случаев амплификации ЛУ МБТ, обнаруженных у 49 пациентов, получавших ХТ. Абсолютное большинство случаев амплификации ЛУ МБТ отмечалось на этапе интенсивной ХТ в первые 3-6 мес. лечения.

Всем впервые выявленным больным до начала ХТ проводилось определение ЛУ МБТ к R молекулярно-генетическим методом (GeneXpert MTB/RIF). При ЛУ МБТ к R ХТ проводилась по IV стандартному режиму в течение 1 мес. до получения результатов ЛУ в системе Bactec MGIT 960, тогда при необходимости выполнялась коррекция ХТ по результатам тестирования ЛУ. При сохранении лекарственной чувствительности к R ХТ проводилась по I режиму до получения результатов ЛУ МБТ в системе Bactec MGIT 960. При выявлении ЛУ к

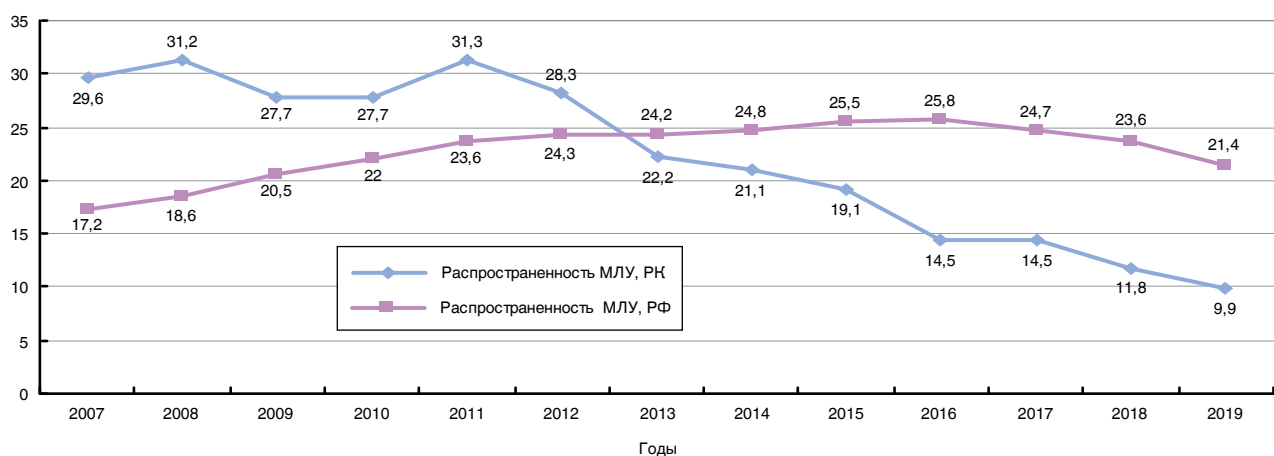


Рис. Динамика распространенности ТБ с МЛУ в РФ и РК

Fig. Changes in MDR TB prevalence in the Russian Federation and the Republic of Karelia

Таблица 1. Частота и структура лекарственной устойчивости МБТ среди различных категорий больных туберкулезом по годам и в общем

Table 1. The frequency and structure of MTB drug resistance among various categories of tuberculosis patients by years and in total

| Категории пациентов | 2016 г. | 2017 г. | 2018 г. | 2019 г. | 2020 г. | 2021 г. | Всего абс. (% в данной категории) [% от МЛУ ТБ в данной категории] |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--|
| Впервые выявленные | 116 | 121 | 79 | 89 | 68 | 64 | 537 (100) |
| с ЛУ МБТ к Н | 65 | 55 | 42 | 54 | 33 | 29 | 278 (51,8%) |
| с МЛУ МБТ | 50 | 33 | 29 | 41 | 26 | 23 | 202 (37,6%) |
| МЛУ ТБ с ЛУ к HR+Km/Am/Cm | 17 | 11 | 16 | 11 | 5 | 6 | 66 (12,3%) [32,6%] |
| МЛУ ТБ с ЛУ к Fq (HR+Fq) | 10 | 10 | 6 | 6 | 6 | 12 | 50 (9,31%) [24,8%] |
| ШЛУ МБТ | 7 | 9 | 4 | 4 | 4 | 8 | 38 (7,1%) [18,8%] |
| Рецидивы | 20 | 28 | 20 | 8 | 18 | 18 | 112 (100) |
| с ЛУ МБТ к Н | 15 | 22 | 15 | 6 | 13 | 11 | 82 (73,2%) |
| с МЛУ МБТ | 14 | 20 | 10 | 4 | 11 | 10 | 69 (61,6%) |
| МЛУ МБТ с ЛУ Km/Am, Cm | 3 | 7 | 5 | 1 | 1 | 5 | 22 (19,6%) [31,9%] |
| МЛУ МБТ с ЛУ к Fq | 4 | 8 | 5 | 5 | 6 | 2 | 30 (26,8%) [43,5] |
| ШЛУ МБТ | 4 | 7 | 4 | 4 | 4 | 2 | 25 (22,3%) [36,2%] |
| Ранее леченные больные | 100 | 120 | 100 | 70 | 75 | 23 | 488 |
| ЛУ МБТ к Н | 84 | 102 | 80 | 59 | 61 | 21 | 407 (83,4%) |
| МЛУ МБТ | 79 | 87 | 71 | 50 | 57 | 19 | 363 (74,4%) |
| МЛУ МБТ с ЛУ к Km/Am, Cm | 18 | 22 | 14 | 41 | 4 | 4 | 103 (21,1%) [28,4%] |
| МЛУ МБТ с ЛУ к Fq | 45 | 52 | 48 | 47 | 34 | 11 | 237 (48,6%) [65,3%] |
| ШЛУ МБТ | 38 | 39 | 47 | 44 | 27 | 10 | 205 (42,0%) [56,5%] |

изониазиду (Н) ХТ переводилась на II режим с заменой Н левофлоксацином.

Результаты исследования

Как видно из табл. 1, среди впервые выявленных больных туберкулезом культуры МБТ с ЛУ к изониазиду (Н) встретились в 51,8% (278/537), среди ранее леченных пациентов уже в 83,4% (407/488), несколько меньше – в 73,2% (82/112) случаев – среди пациентов с рецидивом ТБЛ.

У 55,8% (634/1137) пациентов выявлены культуры МБТ с МЛУ, из них с ШЛУ МБТ было 42,3% (268/634) пациентов (табл. 1), что значительно превышает аналогичные показатели по РФ и европейскому региону ВОЗ. Так, по данным Ивановой Д. А. и др. [3], в РФ частота выявления пациентов с ШЛУ МБТ составляет 14,3% от числа пациентов с МЛУ МБТ. По данным ВОЗ, в европейском регионе [2] частота ШЛУ составляла 19% среди всех случаев с МЛУ МБТ.

В нашем исследовании (табл. 1) наиболее высокая частота случаев обнаружения МЛУ МБТ была у ранее лечившихся пациентов – 74,4% (363/488), среди пациентов с рецидивами ТБЛ таких случаев было 61,6% (69/112), среди впервые выявленных – 37,6% (202/537). Наиболее высокая частота ЛУ МБТ к фторхинолонам (офлоксацину) среди пациентов с МЛУ-ТБ отмечалась у ранее леченных пациентов – 65,3% (237/363), что превышало частоту среди впервые выявленных больных – 24,8% (50/202). Наиболее высокая ча-

стота ШЛУ МБТ среди пациентов с МЛУ-ТБ отмечалась среди ранее леченных пациентов – 56,5%, что превышало таковую у больных с рецидивом (36,2%) и у впервые выявленных больных (18,8%) (табл. 1). Анализ частоты пре-ШЛУ МБТ, включая аминогликозиды или капреомицин (Cm), показал сопоставимую частоту среди данных категорий (32,6; 31,9; 28,4% соответственно).

Всего установлена амплификация лекарственной устойчивости МБТ у 49/1 137 (4,3%) пациентов. Распределение частоты случаев амплификации МБТ у пациентов различных категорий и по годам представлено в табл. 2. Среди впервые выявленных больных таких случаев было 29 (5,4%), среди рецидивов – 7 (6,3%), среди ранее леченных пациентов – 13 (2,7%).

Абсолютное большинство случаев – 37/49 (75,5%) – амплификации ЛУ МБТ отмечалось среди больных, имевших МЛУ МБТ на момент начала исследования. Все они получали ХТ по IV режиму, у 8/37 первоначально уже имелась ЛУ МБТ к фторхинолону (пре-ШЛУ) (табл. 3). Из 49 пациентов с амплификацией ЛУ МБТ 29 (59,2%) были из категории впервые выявленных (табл. 3), из них 24/29 (82,7%) имели МЛУ МБТ.

Среди впервые выявленных больных (табл. 3) в 5 случаях амплификация ЛУ МБТ произошла при наличии в начале исследования лекарственной чувствительности или монорезистентности МБТ, при этом во время ХТ сформировалась МЛУ МБТ или ЛУ сразу к 3-4 ПТП, из них у 4 пациентов – ШЛУ МБТ, что, возможно, указывает не на ам-

Таблица 2. Частота амплификации ЛУ МБТ среди различных категорий больных (n = 1 137) по годам
Table 2. The frequency of amplification of MTB drug resistance in different categories of patients (n = 1,137) by years

| Категории пациентов | 2016 г. | 2017 г. | 2018 г. | 2019 г. | 2020 г. | 2021 г. | Итого | Частота (%) в соответствующей категории |
|--------------------------------------|------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|---|
| | Число пациентов (абс.) | | | | | | | |
| Впервые выявленные больные (n = 537) | 116 | 121 | 79 | 89 | 68 | 64 | 537 | 100% |
| Случаи амплификации ЛУ МБТ | 11 | 6 | 2 | 5 | 5 | - | 29 | 5,4% |
| Рецидивы ТБ (n = 112) | 20 | 28 | 20 | 8 | 18 | 18 | 112 | 100% |
| Случаи амплификации ЛУ МБТ | 3 | 2 | - | - | 1 | 1 | 7 | 6,3% |
| Ранее леченные больные (n = 488) | 100 | 120 | 100 | 70 | 75 | 23 | 488 | 100% |
| Случаи амплификации ЛУ МБТ | 4 | - | - | 5 | 1 | 3 | 13 | 2,7% |

Таблица 3. Случаи амплификация лекарственной устойчивости МБТ у 49 пациентов в ходе ХТ
Table 3. Cases of amplification of MTB drug resistance during chemotherapy in 49 patients

| Число больных спектр ЛУ МБТ до начала исследования | Число больных, их категория | Режимы ХТ | Число больных / спектр ЛУ МБТ, возникший в процессе ХТ |
|--|-------------------------------|-----------|--|
| 6/ЛЧ | 5 в.п 1 р.л | I режим | 1/H,R,S,E,Km,Cm,Fq,Et; 1/H,R,S,E,Z,Km,Am,Cm,Fq; 1/S,Et; 1/H,R,S,E,Km; 1/H; 1/H,Et |
| 1/H | 1 р.л. | II режим | 1/H,Fq |
| 2/S | 2 в.в. | I режим | 2/H,R,S,Km,Am,Cm,Fq,Et |
| 1/H,S | 1 рецидив | II режим | 1/H,S,Et |
| 1/H,Cm | 1 р.л. | II режим | 1/H,R,E,Cm,Am,Fq,Et |
| 1/H,Z | 1 в.в. | II режим | 1/H,R,Z,E,Cm,Fq,Et |
| 10/HR | 6 в.в. 2 рецидив 2 р.л. | IV режим | 2/H,R,S,E,Km; 4/H,R,E; 1/H,R,E,Fq; 2/H,R,E,Km; 1/H,R,E,Cm,Et |
| 2/H,R,Km | 1 рецидив 1 р.л. | IV режим | 1/H,R,Km,Cm 1/H,R,Km,E,Cm |
| 1/H,R,Am | 1 р.л. | IV режим | 1/H,R,Am,E,Km |
| 4/H,R,S,E | 2 в.в. 1 рецидив 1 р.л. | IV режим | 1/H,R,S,E,Am,Fq; 2/H,R,S,E,Fq; 1/H,R,S,E,Fq,Et |
| 1/H,R,S,Fq | 1 р.л. | IV режим | 1/H,R,S,E,Fq,Km,Am,Cm |
| 1/H,R,S,E,Am 1/H,R,S,E,Km | 2 в.в. | IV режим | 1/H,R,S,E,Am,Km,Cm,Fq,Et 1/H,R,S,E,Z,Km,Fq |
| 4/H,R,S,E,Fq | 4 в.в. | IV режим | |
| 1/H,R,S,E,Et | 1 контингент | IV режим | 1H,R,S,E,Et,Km,Fq |
| 1/H,R,S,E,Z | 1 в.в. | IV режим | 1H,R,S,E,Z,Km,Fq |
| 2/H,R,S,E,Z,Km | 1 в.в. 1 рецидив | IV режим | 2/H,R,S,E,Z,Km,Et,Fq |
| 1/H,R,Fq,Et | 1 в.в. | IV режим | 1/H,R,S,E,Fq,Km,Et |
| 1/H,R,E,Km,Et | 1 в.в. | IV режим | 1/H,R,E,Km,Et,Cm |
| 1/H,R,S,E,Fq,Km,Et | 1 р.л. | IV режим | 1/H,R,S,E,Fq,Km,Et,Cm |
| 1/H,R,E,Fq,Et | 1 в.в. | IV режим | 1/H,R,E,Fq,Et,Cm |
| 1/H,R,E,Km,Cm | 1 в.в. | IV режим | 1/H,R,E,Km,Cm,Am |
| 1/H,R,E,Fq | 1 в.в. | IV режим | 1/H,R,E,Fq,Km,Cm,Et,PAS |
| 3/H,R,S | 2 в.в. 1 р.л. | IV режим | 1/H,R,S,Fq 1/H,R,S,Fq,Cm,Et; 1H,R,S,E |

Примечание: ЛЧ – лекарственная чувствительность МБТ сохранена; в.в. – впервые выявленные пациенты;
р.л. – ранее леченные пациенты; жирным шрифтом выделены препараты, к которым появилась ЛУ МБТ в процессе ХТ

плификацию, а на возможность дополнительного заражения МЛУ- или ШЛУ-штаммами МБТ, от больных из других отделений.

Среди ПТП, к которым появилась лекарственная устойчивость у МБТ во время ХТ, лидировали аминогликозиды (Km, Am) и препарат из груп-

пы гликопептидов – капреомицин (См), всего 39/49 (79,6%) случаев, из них к См – 16/49 (32,7%) случаев, а также фторхинолоны – 18/49 (36,7%) (табл. 4), участвуя в формировании пре-ШЛУ и ШЛУ. Часто наблюдалось формирование ЛУ и к этамбутолу (Е) – 20/49 (40,8%) случаев и этионамиду (Et) – 17/49 (34,7%) случаев, что связано с наиболее частым включением данных ПТП в стандартную схему ХТ больных с МЛУ-ТБ (IV режим).

Таблица 4. Частота возникновения амплификации лекарственной устойчивости МБТ к разным ПТП

Table 4. The frequency of amplification of MTB drug resistance to various anti-tuberculosis drugs

| Н | | Е | | Am | | Km | | См | | Km+Am+См | | Fq | | Et | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------|------|------|------|------|------|
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 8 | 16,3 | 20 | 40,8 | 9 | 18,4 | 14 | 28,6 | 16 | 32,7 | 39 | 79,6 | 18 | 36,7 | 17 | 34,7 |

Таблица 5. Частота формирования лекарственной устойчивости к нескольким ПТП во время ХТ

Table 5. The frequency of drug resistance development to several anti-tuberculosis drugs during chemotherapy

| К 1 ПТП | | К 2 ПТП | | К 3 и более ПТП | | Виды лекарственной устойчивости МБТ | | | | | | | |
|---------|------|---------|------|-----------------|------|-------------------------------------|------|----------------------------|------|--------------------|------|------|------|
| | | | | | | МЛУ | | пре-ШЛУ (Н, R, Km, Am, Cm) | | пре-ШЛУ (Н, R, Fq) | | ШЛУ | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 16 | 32,6 | 15 | 30,6 | 18 | 36,8 | 7 | 14,3 | 9 | 18,4 | 5 | 10,2 | 20 | 40,8 |

Таблица 6. Частота амплификации на фоне ХТ при наличии начальной ЛУ МБТ к разному числу ПТП (n = 49)

Table 6. The frequency of amplification during chemotherapy in the cases were initially resistant to a different number of anti-tuberculosis drugs (n = 49)

| Число пациентов | | | | | |
|-----------------|------|----------------|-------|------------------------|-------|
| ЛУ МБТ к 1 ПТП | | ЛУ МБТ к 2 ПТП | | ЛУ МБТ к 3 и более ПТП | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 3 | 6,1% | 13 | 26,5% | 31 | 63,3% |

3 ПТП и более. Это совпадает с исследованиями, проведенными ранее [4].

Таким образом, среди обследованных пациентов с ТБЛ отмечалась высокая частота случаев с ЛУ МБТ к Н: от 51,8% среди впервые выявленных больных до 83,4% среди ранее леченных, а также высокая частота МБТ с МЛУ: среди впервые выявленных больных – 37,6%; среди рецидивов – 73,2%; ранее леченных – 74,4%. Среди больных с МЛУ МБТ отмечалась высокая частота пре-ШЛУ с ЛУ Fq (50%) и одновременная ЛУ к 4 ПТП и более, что оказывало негативное влияние на эффективность ХТ больных. Высокая частота МБТ с ЛУ к Н, а также с МЛУ МБТ обуславливала необходимость частого использования фторхинолонов в составе режимов ХТ (II и IV режимы). Проведение стандартных режимов ХТ с включением фторхинолонов, на фоне ЛУ к 3-4 ПТП и более (пре-ШЛУ с ЛУ к аминогликозидам – 30,1%; и пре-ШЛУ с ЛУ к Fq – 50%), способствовало формированию ЛУ к аминогликозидам и фторхинолонам (Fq), входящим в состав стандартного IV режима ХТ, то есть к формированию ШЛУ МБТ.

Выводы

1. Одной из причин низкой эффективности ХТ больных МЛУ-ТБ в РК явилась высокая распространенность ШЛУ МБТ (42,3%).
2. Низкая эффективность ХТ больных ТБЛ сопровождалась амплификацией ЛУ МБТ у 4,3% (49/1 137) пациентов, чаще среди впервые выявленных пациентов – 5,4% и пациентов с рецидивом – 6,3%, реже среди ранее леченных – 2,7%.
3. Наиболее часто амплификация ЛУ МБТ отмечалась на фоне ХТ по IV стандартному режиму (75,5%).
4. Амплификация чаще возникала при исходном наличии у МБТ ЛУ к 3 препаратам и более (36,8%), чем к 2 (30,6%) препаратам и к 1 (32,6%) препарату.
5. Наиболее часто амплификация ЛУ МБТ отмечалась к аминогликозидам (Km, Am) и гликопептиду (См). Высокой частоте амплификации ЛУ МБТ способствовало отсутствие быстрых молекулярно-генетических методов определения ЛУ к фторхинолонам и аминогликозидам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмистрова И. А., Ваниев Э. В., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Васильева И. А. Нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 47-51. DOI: ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51.
2. ВОЗ. Европейское региональное бюро. Информационный бюллетень. Копенгаген, Дания, 18 марта 2020 г. – С. 3.
3. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туб. и болезни легких. – 2020. – № 1. – С. 5-15. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15.
4. Маркелов Ю. М., Марьяндышев А. О. Роль амплификации лекарственной устойчивости в формировании приобретенной множественной лекарственной устойчивости // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 7. – С. 22-27.
5. Сборники и аналитические обзоры по туберкулезу. Центр мониторинга туберкулеза ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения. [Электронный ресурс]: режим доступа: <https://mednet.ru/struktura/zamestiteli/zamestitel-direktora-po-koordinaczii-federalnyix-proektov/federalnyij-czentr-monitoringa-protivodejstviya-rasprostraneniyu-tuberkulyoza-v-rf/> Дата обращения 09.04.2022.
6. Тестов В. В., Васильева И. А., Стерликов С. А., Медведонский И. Д., Глебов К. А., Антонов Е. Г., Филина Е. Д., Сидорова И. А. Распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью по данным федерального регистра лиц больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2019. – № 12. – С. 64-66. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-12-64-66.
7. Mendoza M. T. et al. Natura of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Philippines // *Tuber. and Lung Dis.* – 1997. – №1 (1). – P. 59-63.
8. Mitchison D. A. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2000. – Vol. 4, № 9. – P. 796-806.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Маркелов Юрий Михайлович

Петрозаводский государственный университет,
профессор кафедры факультетской терапии, фтизиатрии,
инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского
института.
E-mail: markelovi@sampo.ru

ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»,
185032, г. Петрозаводск, ул. Соломенская, д. 55.

Беляева Екатерина Николаевна

главный внештатный специалист фтизиатр МЗ РК,
главный врач.
E-mail: rptd@zdrav10.ru, ekaterina_83@bk.ru
Тел.: (8142) 71-88-90.

Сунчала Татьяна Васильевна

заведующая микробиологической лабораторией.
E-mail: rptd@zdrav10.ru, tublab10@mail.ru
Тел.: (8142) 71-88-90.

REFERENCES

1. Burmistrova I.A., Vaniev E.V., Samoylova A.G., Lovacheva O.V., Vasilyeva I.A. Amplification of drug resistance against the background of inadequate chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 47-51. (In Russ.) doi: ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-8-46-51.
2. WHO, Regional Office for Europe, Information bulletin. Copenhagen, Denmark, March 18, 2020, pp. 3. (In Russ.)
3. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15.
4. Markelov Yu.M., Maryandyshev A.O. The role of drug resistance amplification in the formation of acquired multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 7, pp. 22-27. (In Russ.)
5. *Sborniki i analiticheskiye obzory po tuberkulezu*. [Collections and analytical reviews on tuberculosis]. Tuberculosis Monitoring Center, Russian Research Institute of Health, Epub. Available at: <https://mednet.ru/struktura/zamestiteli/zamestitel-direktora-po-koordinaczii-federalnyix-proektov/federalnyij-czentr-monitoringa-protivodejstviya-rasprostraneniyu-tuberkulyoza-v-rf/> Accessed 09.04.2022.
6. Testov V.V., Vasilyeva I.A., Sterlikov S.A., Medvedonsky I.D., Glebov K.A., Antonov E.G., Filina E.D., Sidorova I.A. Prevalence of tuberculosis with multiple and extensive drug resistance according to the data of Federal Register of TB Cases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 12, pp. 64-66. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-12-64-66.
7. Mendoza M.T. et al. Natura of drug resistance and predictors of multidrug-resistant tuberculosis among patients seen at the Philippine General Hospital, Manila, Philippines. *Tuber. and Lung Dis.*, 1997, no. 1(1), pp. 59-63.
8. Mitchison D.A. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2000, vol. 4, no. 9, pp. 796-806.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Yury M. Markelov

Petrozavodsk State University,
Professor of the Department for Faculty Therapy,
Phthisiology,
Infectious Diseases and Epidemiology of the Medical Institute.
Email: markelovi@sampo.ru

Republican TB Dispensary,
55, Solomenskaya St., Petrozavodsk, 185032.

Ekaterina N. Belyaeva

Chief Visiting Phthisiologist,
Head Physician.
Email: rptd@zdrav10.ru, ekaterina_83@bk.ru
Phone: (8142) 71-88-90.

Tatiana V. Sunchalina

Head of Microbiological Laboratory.
Email: rptd@zdrav10.ru, tublab10@mail.ru
Phone: (8142) 71-88-90.

Поступила 23.02.2022

Submitted as of 23.02.2022